

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# Request Form for Translation

Translation Branch  
The world of foreign prior art to you.

Translations

U. S. Serial No. : 09/743,762

Requester's Name: William Matthews

Phone No. : 305 0316

Fax No. :

Office Location: CP2 2B8

Art Unit/Org. : 3738

Group Director: Kille

Is this for Board of Patent Appeals? NO

Date of Request: 9/2/02

Date Needed By: 9/16/02

(Please do not write ASAP-indicate a specific date)

## PTO 2002-4689

S.T.I.C. Translations Branch

Phone: 308-0881  
Fax: 308-0989  
Location: Crystal Plaza 3/4  
Room 2C01

SPE Signature Required for RUSH: \_\_\_\_\_

### Document Identification (Select One):

\*\*(Note: Please attach a complete, legible copy of the document to be translated to this form)\*\*

1. ☒ Patent Document No. 2631890  
Language JP  
Country Code JP  
Publication Date 11-15-97

2. ☐ Article of Pages \_\_\_\_\_ (filled by STIC)

3. ☐ Other Author \_\_\_\_\_  
Language \_\_\_\_\_  
Country \_\_\_\_\_

4. ☐ Type of Document \_\_\_\_\_  
Country \_\_\_\_\_  
Language \_\_\_\_\_

### Document Delivery (Select Preference):

\_\_\_\_\_ Delivery to nearest EIC/Office Date: 9-16-02 (STIC Only)

\_\_\_\_\_ Call for Pick-up Date: \_\_\_\_\_ (STIC Only)

\_\_\_\_\_ Fax Back Date: \_\_\_\_\_ (STIC Only)

### STIC USE ONLY

#### Copv/Search

Processor: 16

Date assigned: 9-4

Date filled: 9-4

Equivalent found: \_\_\_\_\_ (Yes/No)

Doc. No.: \_\_\_\_\_

Country: \_\_\_\_\_

Remarks: \_\_\_\_\_

#### Translation

Date logged in: 9-4-02

PTO estimated words: \_\_\_\_\_

Number of pages: 19

In-House Translation Available: \_\_\_\_\_

In-House: \_\_\_\_\_

Translator: \_\_\_\_\_

Assigned: \_\_\_\_\_

Returned: \_\_\_\_\_

Contractor: \_\_\_\_\_

Name: AW

Priority: \_\_\_\_\_

Sent: 9-9-02

Returned: 9-13-02

To assist us in providing the most cost effective service, please answer these questions:

Will you accept an English Language Equivalent?

NO (Yes/No)

Will you accept an English abstract?

NO (Yes/No)

Would you like a consultation with a translator to review the document prior to having a complete written translation?

NO (Yes/No)

## **DERWENT TERMS AND CONDITIONS**

*Derwent shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Derwent translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.*

Derwent Information Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our home page: ["WWW.DERWENT.CO.UK"](http://WWW.DERWENT.CO.UK) (English)  
["WWW.DERWENT.CO.JP"](http://WWW.DERWENT.CO.JP) (Japanese)

## MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):

(19)【発行国】  
日本国特許庁 ( J P )

(19)[ISSUINGCOUNTRY]  
Japanese Patent Office (JP)

(12)【公報種別】  
特許公報 ( B 2 )

Patent gazette (B2))

(11)【特許番号】  
第 2 6 3 1 8 9 0 号

(11)[Patent number]  
No. 2631890

(24)【登録日】  
平成 9 年 ( 1 9 9 7 ) 4 月 2 5  
日

(24)[DATEOFREGISTRATION]  
April 25th, Heisei 9 (1997)

(45)【発行日】  
平成 9 年 ( 1 9 9 7 ) 7 月 1 6  
日

(45)[Publication Date]  
Heisei 9 (1997) July 16 days

(54)【発明の名称】  
持続型薬物含有セラミック体及  
びその使用方法

(54)[TITLE]  
Sustained-release drug containing ceramic  
body and its usage method

(51)【国際特許分類第 6 版】  
A61K 47/02  
9/00  
A61L 27/00  
// A61K 9/127

(51)[IPC]  
A61K47/02  
9/00  
A61L27/00  
//A61K 9/127

【 F I 】  
A61K 47/02            B  
                    9/00            G  
                    A61L 27/00        F  
                    A61K 9/127            A

【FI】  
A61K47/02            B  
9/00            G  
A61L27/00            F  
A61K 9/127            A

【請求項の数】    4

[NUMBEROFCLAIMS]    Four

【全頁数】        5

[NUMBEROFPAGES]    Five

(21)【出願番号】  
特願平 1 - 5 7 9 2

(21)[APPLICATIONNUMBER]  
Japanese Patent Application No. 1-5792

(22)【出願日】 平成1年(1989)1月12 日	(22)[DATEOFFILING] January 12th, Heisei 1 (1989)
(65)【公開番号】 特開平2-198560	(65)[Laid-open (Kokai) number] Unexamined Japanese Patent 2-198560
(43)【公開日】 平成2年(1990)8月7日	(43)[DATEOFFIRSTPUBLICATION] Heisei 2 (1990) August 7 days
(31)【優先権主張番号】 特願昭63-266769	(31)[PRIORITYFILINGNUMBER] Japanese Patent Application No. 63-266769
(32)【優先日】 昭63(1988)10月22 日	(32)[DATEOFFEARLIESTCLAIMEDPRIORITY] Showa 63 (1988) October 22nd
(33)【優先権主張国】 日本(JP)	(33)[COUNTRYOFFEARLIESTPRIORITY] Japan (JP)
(73)【特許権者】	(73)[Patentee]
【識別番号】 999999999	[IDCODE] 999999999
【氏名又は名称】 日本特殊陶業株式会社	NGK Spark Plug Co., Ltd.
【住所又は居所】 愛知県名古屋市瑞穂区高辻町1 4番18号	[ADDRESS]
(72)【発明者】	(72)[INVENTOR]
【氏名】 久保 恵子	Keiko Kubo
【住所又は居所】 愛知県名古屋市東区砂田橋3丁 目2番地 102棟1017号 室	[ADDRESS]

(72)【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】 柴田 良昌

Yoshimasa Shibata

【住所又は居所】

[ADDRESS]

愛知県名古屋市瑞穂区高辻町 1  
4 番 1 8 号 日本特殊陶業株式  
会社内

(72)【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】 近藤 和夫

Kazuo Kondo

【住所又は居所】

[ADDRESS]

愛知県名古屋市瑞穂区高辻町 1  
4 番 1 8 号 日本特殊陶業株式  
会社内

(72)【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】 服部 昌晃

Masaaki Hattori

【住所又は居所】

[ADDRESS]

愛知県名古屋市瑞穂区高辻町 1  
4 番 1 8 号 日本特殊陶業株式  
会社内

(74)【代理人】

(74)[PATENTAGENT]

【弁理士】

[PATENTATTORNEY]

【氏名又は名称】 小島 清路 Seiji Kojima

【審査官】 弘實 謙二

[EXAMINER] Kenji Hirose

(56)【参考文献】

(56)[References]

【文献】

[Literature]

特開 昭 5 4 - 1 6 3 8 0 7  
( J P , A )

Unexamined Japanese patent No. 54-163807  
(JP, A)

**(57) 【特許請求の範囲】**

**(57)[CLAIMS]**

**【請求項 1】**

リン脂質及び薬物の溶液中に多孔質バイオセラミック体を浸漬し、該多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔内に、該リン脂質からなるリポソーム内に該薬物が封入された薬物含有リポソームを担持させ、その後、該溶液中の溶媒の除去により乾燥された該薬物含有リポソームが担持されていることを特徴とする持続型薬物含有セラミック体。

**【請求項 2】**

上記バイオセラミック体は、Ca/P 原子比が 1.4~1.75 であるリン酸カルシウム系化合物である請求項 1 記載の持続型薬物含有セラミック体。

**【請求項 3】**

リン脂質及び薬物の溶液中に多孔質バイオセラミック体を浸漬し、該多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔内に、該リン脂質からなるリポソーム内に該薬物が封入された薬物含有リポソームを担持させ、その後、該溶液中の溶媒の除去により乾燥された該薬物含有リポソームが担持されている持続型薬物含有セラミック体を、体液中に配置し、その後、該体液中にて上記リン脂質からなるリポソームが再生されるとともに、上記薬物

**[CLAIM 1]**

A sustained-release drug containing ceramic body characterised in that a porous bio ceramic body is immersed in the solution of phospholipid and a drug, drug containing liposome in which the drug is sealed in the liposome comprising the phospholipid is carried in at least a hole of the porous bio ceramic object, and after that, the drug containing liposome dried by the removal of the solvent in the solution is carried.

**[CLAIM 2]**

The sustained-release drug containing ceramic body of Claim 1 wherein the ceramic object is a calcium-phosphate type compound whose Ca / P atomic ratio is 1.4-1.75.

**[CLAIM 3]**

A usage method of the sustained-release drug containing ceramic body, in which a porous bio ceramic body is immersed in the solution of phospholipid and a drug, drug containing liposome in which the drug is sealed in the liposome comprising the phospholipid is carried in at least a hole of the porous bio ceramic object, and after that, the drug containing liposome dried by the removal of the solvent in the solution is carried, characterized in that the sustained-release drug containing ceramic body is arranged in a body fluid, the medicine is held in the liposome while the liposome comprising the phospholipid is regenerated in the body fluid, and after that, only the drug elutes through the film of the liposome.

が該リボソーム内に保持され、その後、該薬物のみが上記リボソームの膜を通して溶出されることを特徴とする持続型薬物含有セラミック体の使用方法。

**【請求項 4】**

上記バイオセラミック体は、Ca/P 原子比が 1.4~1.75 であるリン酸カルシウム系化合物である請求項 3 記載の持続型薬物含有セラミック体の使用方法。

**【発明の詳細な説明】****【産業上の利用分野】**

本発明は、持続型薬物含有セラミック体及びその使用方法に関し、更に詳しくいえば、感染予防や患部の治療に好適で薬効の持続効果に優れた持続型薬物含有セラミック体に関する。本発明は、骨の切除を行った部位に補填する人工骨や、骨髄炎、悪性腫瘍等の治療の他、人工歯根埋入の感染予防等に利用される。

**【従来技術】**

手術部位の感染予防、患部の治療において、抗生物質等の薬剤の服用、筋肉、静脈注射が一般に行われてきたが、患部に薬剤が到達するまでに、不必要な部位における薬剤代謝や血流による分散によりその分を含めた多量の薬剤を投与せねばならず、また薬効の長時間維持が難しい。

これを解決するために、セラミックス体の気孔内に薬液を含

**[CLAIM 4]**

The usage method of the sustained-release drug containing ceramic body of Claim 3 wherein the bio ceramic object is a calcium-phosphate type compound whose Ca / P atomic ratio is 1.4-1.75.

**[DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION]****[INDUSTRIAL APPLICATION]**

This invention relates to the sustained-release drug containing ceramic body and its usage method.

Furthermore if it says in detail, it is suitable for the treatment of infection prevention or a diseased part, and it is related with the sustained-release drug containing ceramic body excellent in the medicinal self-sustaining effect.

This invention is utilized for the artificial bone filled up to the site which excised the bone, infection prevention of dental-implant embedding besides the treatment of the osteomyelitis, a malignant, etc., etc.

**[PRIOR ART]**

In infection prevention of an operation site, and the treatment of a diseased part,

Taking of a drug of antibiotics etc., muscles, and intravenous injection have been performed generally.

However, by the time a medical agent reaches a diseased part, a lot of medical agents including the part must be administered by the medical-agent metabolism in an unnecessary site, or the distribution by the blood flow. Moreover a medicinal prolonged maintenance is hard.

In order to solve this, Medical-solution impregnation porous ceramics which made the



浸させた薬液含浸多孔質セラミック（特開昭 59-101145 号公報）、粒状体が有する小孔中に医薬を含有させた医薬投与用セラミック小粒体（特公昭 62-6522 号公報）、中心の小孔内に抗生物質を入れその周囲をリン酸カルシウム層とするリン酸カルシウム質充填材（特開昭 60-106459 号公報）が知られている。

**【発明が解決しようとする課題】**

上記薬物含有セラミック体（薬物含浸容器）は、いずれも、セラミック体の気孔内又はその孔内に薬剤を保持し又は入れるにすぎないので、薬効の長時間維持が必ずしも十分でない。従って、このような単なる薬物含浸容器よりも薬効の持続効果が更に優れたものの現出が望まれている。

本発明は、単なる薬物含浸容器よりも薬効の持続効果に優れかつその効果を調節できる持続型薬物含有セラミック体及びその使用方法を提供することを目的とする。

**【課題を解決するための手段】**

本発明の持続型薬物含有セラミック体は、リン脂質及び薬物の溶液中に多孔質バイオセラミック体を浸漬し、該多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔内に、該リン脂質からなるリポソーム内に該薬物が封入された薬物含有リポソームを担持させ、その後、該溶液中の溶媒の除去により乾燥された該薬物含有リ

medical solution impregnate in the blow hole of a ceramic object (unexamined-Japanese-patent-No. 59-101145 gazette), the ceramic granule object for drug administration which made the drug contain in the small hole which a granule has (Japanese Patent Publication No. 62-6522 gazette), the calcium-phosphate-type filler which puts antibiotics in a main small hole and makes the circumference a calcium-phosphate layer (unexamined-Japanese-patent-No. 60-106459 gazette) are known.

**[PROBLEM ADDRESSED]**

Since each above drug containing ceramic body (drug impregnation container) holds or puts a medical agent in the air hole of the ceramic body, or its hole, a medicinal long-time maintenance is not necessarily sufficient.

Therefore, emergence of thing in which the medicinal self-sustaining effect was further excellent is desired than such a mere medicine impregnation container.

This invention is aimed at providing the sustained-release drug containing ceramic body which excels a mere medicine impregnation container in a medicinal self-sustaining effect, and can adjust the effect, and its usage method.

**[SOLUTION OF THE INVENTION]**

The sustained-release drug containing ceramic body of this invention immerses the porous bio ceramic body in the solution of phospholipid and a drug.

Into a hole at least of this porous bio ceramic object, the drug containing liposome by which this medicine was sealed is made to carry into the liposome comprising this phospholipid.

After that, this drug containing liposome dried by the removal of the solvent in this solution is carried.

ポソームが担持されていることを特徴とする。

上記「少なくとも孔の中に」とは、孔の中のみならずその表面にも付着保持してもよいことを意味する。

多孔質バイオセラミック体を構成するセラミックとしては、生体為害性のないものであればよく、例えば、リン酸カルシウム系、アルミナ、ジルコニア、炭化珪素焼結体、ジルコニア-アパタイト複合焼結体、炭化珪素-結晶化ガラス複合焼結体、窒化珪素焼結体等を用いることができる。このうち、特に、リン酸カルシウム系セラミック又はアルミナが一般に用いられる。前者は新生骨の生成があり生体親和性等に極めて優れ、後者は化学的に安定で耐蝕性、耐磨耗性、強度等に優れるからである。

「リン酸カルシウム系」とは、リン酸カルシウムを、主として（通常、40重量%以上）含むセラミックをいう。このリン酸カルシウム化合物としては、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaHPO}_4$ 、トリカルシウムホスフェート  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ 、ヒドロキシアパタイト  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ 、弗素アパタイト  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}]$ 、 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  等を用いることができる。これらの化合物を単独で又は2種以上の混合物として用いることができる。また  $\text{Ca/P}$  原子比は特に限定されないが、これらのうち、 $\text{Ca/P}$  原子比が 1.4~1.75 であり、アパタイト（例えばヒドロキシアパタイト又は弗素ア

It is characterized by the above-mentioned.

Above "at least inside of a hole" implies that an adhesion hold may be carried out not only on the inside of a hole but on its surface.

For a organism reason, there should just be no harmful as a ceramic which composes a porous bio ceramic object. For example, a calcium-phosphate type, an alumina, a zirconia, a silicon-carbide sintered compact, zirconia-apatite composite sintered compact, silicon-carbide-glass-ceramics composite sintered compact, a silicon-nitride sintered compact, etc. can be used.

Among these, a calcium-phosphate type ceramic or an alumina is used generally in particular.

The former has a formation of a neogenesis bone. It excels in bioaffinity etc. extremely.

The latter is chemically stable and it is excellent in a corrosion resistance, wear resistance, the strength, etc.

"calcium-phosphate type" means the ceramic which mainly (usually 40 weight% or more) contains a calcium phosphate.

As this calcium-phosphate compound, a  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CaHPO}_4$  and calcium tri phosphate  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$  hydroxyapatite  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$  fluorine apatite  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}]$ ,  $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , etc. can be used.

These compounds can used independent or 2 or more sorts of.

Moreover in particular  $\text{Ca} / \text{P}$  atomic ratio are not limited.

However,  $\text{Ca} / \text{P}$  atomic ratio is 1.4-1.75 among these.

An apatite (for example, a hydroxyapatite or fluorine apatite) or a tri calcium phosphate is preferable.

Since a formation of a neogenesis bone is quick.

Since a formation of a neogenesis bone is more quick, in particular this apatite is more preferable.

Various well-known material and a sintered compact can be used for an alumina etc., for example, speaking of an alumina, the kind of crystal structure etc. is of little concern.

パタイト) 若しくはトリカルシウムホスフェートが好ましい。これらは、新生骨の生成が速いからである。特にこのアパタイトは新生骨の生成がより速いのにより好ましい。

アルミナ等は、種々の公知の材料、焼結体を用いることができ、例えば、アルミナについていえば結晶構造の種類等は問わない。

「多孔質」とは、薬物含有リポソームがその孔の中に保持される程度のものであればよく、通常、気孔率が約3~80%程度、孔径が約0.1~数100 $\mu$ m程度のものである。この多孔質体の製造方法は、公知の種々の方法を用いることができ、例えば、所定のセラミック粉末に有機質の結合剤の所定量を加え所定形状に成形をし、適度に焼成する方法等がある。このセラミック体の形状、大きさ等は目的、用途に応じて種々選択される。

「少なくともリン脂質及び薬物が保持され」とは、これらの化合物以外にリポソームの膜を安定化させるための化合物又は脂質の化学変化防止剤等を添加しこれを保持させることができるし、この「保持」とは、これらの化合物が孔中に更には表面に保ち置かれるものであれば良く、通常、吸着又は浸透等の手段による。この吸着は化学的、物理的吸着を問わない。

「リン脂質」としては、疎水部と親水部をもち、リポソームを形成するものであればよく、例えば、卵黄由来のホスファチ

A "porous" should just be thing of a grade with which a drug containing liposome is held in the hole. Porosity is about 3-80% usually. A hole diameter is about 0.1-several 100 micrometers.

The manufacturing method of this porous object can use well-known various methods. For example, there is a method which the predetermined amount of the binder of an organic substance is added to predetermined ceramic powder, is shaped to a predetermined shape, and is baked moderately.

The form of this ceramic body, a size, etc. are variously selected depending on the objective and an application.

"Phospholipid and a medicine are held at least," The chemical-change inhibitor of a compound or a lipid for stabilizing the film of a liposome etc. can be added, and this can be made to hold in addition to these compounds.

This "hold", What is sufficient is just to be thing with which these compounds are maintained and put on the inside of a hole, further a surface. The adsorption by means, such as a adsorption or permeation, is usually of little concern in chemical and a physical adsorption.

What is sufficient is just to have a hydrophobic part and a hydrophilic part and to form a liposome as "phospholipid". For example, the phosphatidylcholine (lecithin) of the egg-yolk origin, the phosphatidylinositol from a bovine brain, the phosphatidylethanolamine, the phosphatidylserine, a diphosphatidyl glycerol, a culdi olivine or a sphingomyelin, etc. can be used.

A "liposome" is one type of an artificial lipid membrane.

The closing vesicle which consists of the single layer or the multiple layer of a lipid is said. The comparatively big single lamella vesicle (LUV) of the multiple lamella vesicle (MLV) of a multiple layer, the small single lamella vesicle (SUV) of a single film, and about 1 micrometer of diameters is included.

As the "medicine" included in a liposome If it

ジルコリン (レシチン)、牛脳からのホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ジホスファチジルグリセロール、カルジオリビン又はスフィンゴミエリン等を用いることができる。「リポソーム」とは、脂質人工膜の一種であり、脂質の一重層又は多重層よりなる閉鎖小胞をいい、多重層の多重ラメラ小胞 (MLV)、一重膜の小さな単ラメラ小胞 (SUV) 及び直径  $1\ \mu\text{m}$  程度の比較的大きな単ラメラ小胞 (LUV) を含む。

リポソームに内包される「薬物」としては、長時間にわたり、薬効維持を必要とされるような医薬であれば、何でもよい。例えばこの薬物としては、抗生物質、合成抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、抗癌剤、免疫能増強剤、抗ウィルス剤抗真菌剤、免疫療法剤、細胞賦活用薬、ホルモン剤、解熱鎮痛消炎剤、骨形成因子等がある。

具体的に示せば、抗生物質としては、ペニシリン系のベンジルペニシリン、メチシリン、オキシサシリン、クロキシサシリン、アンピシリン、ヘタシリン、カーベニシリン、サルベニシリン、チカルシリン等、セフェム系のセファロリジン、セファロシン、セフォチアム等、オキサセフェム系のラタモキシセフ等、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤 (配合剤) のサルバクタム/セフォペラゾン等、その他の種々の系の種々の物質等を用いることができる。

合成抗菌剤として、サルファ

is the drug which is made necessary in a medicinal maintenance through a long time, it is good anything.

For example, as this drug, there are an antibiotic, a synthetic antibacterial, an antineoplastic drug, an anticancer agent, the immunity ability enhancer, an antiviral agent antifungal, an immunotherapy agent, a drug for cell activation, a hormone agent, an antipyretic, analgesic and anti-inflammatory agent, a bone-formation factor, etc.

If it shows concretely, as antibiotics, they are the benzylpenicillin of a penicillin type, a methicillin, an oxacillin, a cloxacillin, an ampicillin, the hetacillin, carbenicillin, sulbenicillin, a ticarcillin, etc. The cefaloridine of a cephem type, cefalothin, a cefotiam, etc., the latamoxef of an oxa cephem type etc., (beta) sulbactam/cefoperazone of -lactamase inhibitor (compounding agent) etc., the various materials of other various types etc. can be used.

As a synthetic antibacterial, they are a sulfamethoxazole, a trimethoprim, etc. As an anticancer drug, they are nitrogen mustard N-oxide hydrochloride, thiotepa, a methotrexate, an iphosphamide, an etoposide, carboquone, a micro phosphamide, etc. As that which acts on another malignant, actinomycin D, a hydrochloric-acid aclarubicin, etc. as an anti-virus agent An acyclovir etc., As an antifungal a miconazole etc. as an immunotherapy agent An interferon- (alpha) etc., Adenine etc. as medicine for cell activation, Dexamethasone acetate, an acetic-acid triamcinolone, etc. as a hormone agent (steroid), for example, a suprarenal-gland hormone agent. As an antipyretic, analgesic and anti-inflammatory agent, the acetaminophen of an aniline type, a flufenamic acid, etc. Benzydamine hydrochloride of a benzydamine type etc., Aspirin of a salicylic-acid type etc., Antipyrin of a pyrazolone type etc., the acemetacin of an indomethacin type etc., Alclofenac of another antipyretic, analgesic and anti-inflammatory agent etc., A bolmorphologic protein etc. can be used as a bone-formation factor.

Moreover, when it is thing whose solubility to

メトキサゾール、トリメトプリム等、抗悪性腫瘍剤として、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、チオテパ、メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、カルボコン、マイクロホスファミド等、その他の悪性腫瘍に作用するものとして、アクチノマイシンD、塩酸アクリルピシシン等、抗ウィルス剤としてアシクロビル等、抗真菌剤としてミコナゾール等、免疫療法剤としてインターフェロン- $\alpha$ 等、細胞賦活用薬としてアデニン等、ホルモン剤例えば副腎ホルモン剤（ステロイド剤）として酢酸デキサメタゾン、酢酸トリアムシノロン等、解熱鎮痛消炎剤として、アニリン系のアセトアミノフェン、フルフェナム酸等、ベンジダミン系の塩酸ベンジダミン等、サリチル酸系のアスピリン等、ピラゾロン系のアンチピリン等、インドメタシン系のアセメタシン等、その他の解熱鎮痛消炎剤のアルクロフェナック等、骨形成因子としてボールモルフォロジックプロテイン等を用いることができる。また、この薬物として、水への溶解度が低いようなもの場合はリポソームの疎水部に保持され、その溶解度が大きいようなもの場合はその親水部に保持される。

リン脂質及び薬物等を多孔質セラミック体の孔中等に保持させる方法は、通常、これらの各溶液を混合し、所定の多孔質セラミック体をこの混合液中に浸漬等をし、そのセラミック体の孔内等にリン脂質等を吸着又は

water is low, as this medicine, it holds between the hydrophobic parts of a liposome. When it is thing the solubility of is large, it holds between the hydrophilic part.

The method of making phospholipid, a medicine, etc. hold in the hole of a porous ceramic object etc. mixes each of these solutions usually.

The predetermined porous ceramic body is carried out an immersion etc. in this liquid mixture.

Phospholipid etc. is made to absorb or permeate in the hole of the ceramic body etc.

After that, it is made to dehydrate by the known method of freeze-dried etc.

In addition, this phospholipid etc. is held at the hole middle class of a porous ceramic object with dried condition dehydrated usually.

However, it may not be limited to this but it may hold in the state of the liposome distributed in solvent, such as water.

The preparation method of the drug containing liposome with a target effect is the following.

Phospholipid, a medicine, etc. are made to make mix and suspend in water etc.

An abundant layer liposome (MLV) and a single-film liposome (SUV, LUV) are made to form by the well-known methods, such as a film method, an ultrasonication method, and an ether injection method. In the lipid bilayer of this semipermeable, a medicine is sealed and it is prepared.

In order to gather the encapsulation yield of a medicine here in the case of liposome manufacture, about 10% is added a stearyl amine, a dicetyl phosphate, a phosphatidic acid, etc. with respect to an entire lipid density. Moreover about 20-50% may be added cholesterol etc. for film stabilization.

Furthermore in order to avoid the chemical change of a lipid, antioxidants, such as the vitamin E, may be added.

When adaptive is carried out to in the living body, Since it must be a sterile formulation, all the operation processes of the above are performed aseptically usually.

浸透させ、その後、凍結乾燥等の既知の方法により脱液させるものである。尚、このリン脂質等は、通常、脱液された乾燥状態で多孔質セラミック体の孔中等に保持されるが、これに限定されず、水等の溶媒中に分散されたりリポソームの状態でも保持されてもよい。

目的の薬効を持つ薬物含有リポソームの調製方法は以下の通りである。リン脂質及び薬物等を水等の中で混和させ、懸濁させて、薄膜法、超音波処理法、エーテル注入法等の周知の方法にて、多量層リポソーム(MLV)、一枚膜リポソーム(SUV、LUV)を形成させて、この半透過性の脂質二重層内に薬物を封入して調製される。

ここで、リポソーム調製の際、薬物のカプセル化収率を上げるために、ステアリルアミン、ジセチルホスフェート、ホスファチジン酸等を全体脂質濃度に対して約 10%程度加え、また膜安定化のためにコレステロール等を約 20~50%程度、更に脂質の化学変化を避けるためビタミンE等の抗酸化物質を添加してもよい。

生体内に適応する場合、無菌的製剤でなければならないため、通常、上記の操作工程は全て無菌的に行われる。

本発明の持続型薬物含有セラミック体の使用法は、リン脂質及び薬物の溶液中に多孔質バイオセラミック体を浸漬し、該多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔内に、該リン脂質からなるリポソーム内に該薬物が

The usage method of the sustained-release drug containing ceramic body of this invention immerses the porous bio ceramic body in the solution of phospholipid and a drug.

Into a hole at least of this porous bio ceramic object, the drug containing liposome by which this medicine was sealed is made to carry into the liposome comprising this phospholipid into a hole at least of this porous bio ceramic object. After that, the sustained-release drug containing ceramic body by which this drug containing liposome dried by the removal of the solvent in this solution is carried is arranged in a body fluid. After that, while the liposome comprising above phospholipid is regenerated in this body fluid, an above medicine is held in this liposome.

After that, only this drug passes through the film of an above liposome, and it elutes it.

It is characterized by the above-mentioned.

封入された薬物含有リポソームを担持させ、その後、該溶液中の溶媒の除去により乾燥された該薬物含有リポソームが担持されている持続型薬物含有セラミック体を、体液中に配置し、その後、該体液中にて上記リン脂質からなるリポソームが再生されるとともに、上記薬物が該リポソーム内に保持され、その後、該薬物のみが上記リポソームの膜を通して溶出されることを特徴とする。

**【作用】**

本薬物含有セラミック体は、少なくともこの孔の中に少なくともリン脂質及び薬物を含有するので、水、血液等の体液中で、薬物を内包したリポソームが構築される。この薬物は、薬物の物理化学的性状を変えることなく、このカプセル化された薬物含有リポソームから更に孔内等から放出されるので、薬物の放出が遅延され、しかも薬物の放出量又は放出時間は、リポソーム構造の種類、リポソームの主構成成分であるリン脂質の種類、濃度又はその表面電荷、更に膜安定化物質の添加等によって調整できる。

**【発明の効果】**

上記のように、リポソームによって薬物の放出時間を制御し、更には薬効持続時間を調節できる。従って、従来のように単に薬物を孔中に保持しておく場合と比べて、骨の切除等を行った手術部位の感染予防、患部の治療において薬効の持続を長期

**[Action]**

This drug containing ceramic body contains phospholipid and a drug at least in this hole.

Therefore the liposome which included the drug is constructed in body fluids, such as water and the blood.

This medicine is further discharged out of a hole from this encapsulated drug containing liposome, without changing the physicochemical property of a medicine. Therefore release of a drug is delayed.

And the emitting amount or the discharge time of a medicine can be adjusted by the kind of liposome structure, the kind, the density or its surface charge of phospholipid which is the main components of a liposome, addition of the quality of a film stable compound, etc.

**[Effect of the invention]**

As mentioned above, the release time of a drug is controlled by the liposome.

Furthermore medicinal duration can be adjusted.

Therefore, compared with the case where the medicine is made to only hold in a hole conventionally, Infection prevention of the operation site which performed excision of a bone etc., and continuation medicinal, in the

的なものにすることができ、しかもその調節が容易にできる。また、このリポソームは生体膜と同質のものであるので、生体為害性がなく、安全性も高く治療等の面でも好都合である。

更に、セラミック体がリン酸カルシウム系多孔質セラミックの場合は、生体親和性が良く骨誘導性を持つため、骨欠損部の修復に大きな効果を示す。また、セラミック体がアルミナの場合は、化学的に安定で耐腐蝕性、耐摩耗性、強度、硬度等に優れる。

#### 【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

##### (1) 持続型薬物含有セラミック体の製作

まず、ホスファチジルコリン(レシチン)の  $2.6 \times 10^{-3} \text{M}$  (モル濃度) 溶液 (No.1)、 $2.6 \times 10^{-2} \text{M}$  溶液 (No.2) 又は  $1.3 \times 10^{-1} \text{M}$  溶液 (No.3) の各溶液と、塩酸セフォチアム  $4.2 \times 10^{-2} \text{M}$  溶液を準備する。そしてこの両溶液を混合して、混合溶液を調製する。尚、この各溶液は、メタノール、エタノール等のアルコールその他の有機溶媒の溶液である。

この混合溶液に多孔質リン酸カルシウムセラミックビーズ (9mm  $\phi$ ) を浸漬した後、真空 (約 0.05~0.1mmHg) 下において、約 10 時間を要して、凍結乾燥し、ほぼ完全に液媒体を除去させて、薬物含有セラミックビーズを製作した。尚、この多孔質リン酸カルシウムとし

treatment of a diseased part can be made long, and, moreover, the regulation can be performed easily.

Moreover, this liposome is homogeneous as a biomembrane.

Therefore there is no organism sake harmful. Safety is also high and it is convenient also in respect of the treatment etc.

Furthermore, when a ceramic object is a calcium-phosphate type porous ceramic, Since bioaffinity is good and has bone inductivity, a big effect is shown to recoverability of a bone deficient part.

Moreover, when the ceramic body is an alumina, it is chemically stable and it is excellent in corrosion resistance, wear resistance, the strength, hardness, etc.

#### 【Example】

Hereafter, an Example specifically explains this invention.

(1) Manufacture of a sustained-release drug containing ceramic body First, each solution of the  $2.6 \times 10^{-3} \text{M}$  (mol concentration) solution (No.1) of the phosphatidylcholine (lecithin),  $2.6 \times 10^{-2} \text{M}$  solution (No.2), or  $1.3 \times 10^{-1} \text{M}$  solution (No.3) and cefotiam-hydrochloride  $4.2 \times 10^{-2} \text{M}$  solution are provided.

And this both solution is mixed.

A mixed solution is prepared.

In addition, each of these solution are a solution of alcohol, such as methanol and an ethanol, and another organic solvent.

After immersing a porous calcium-phosphate ceramic bead (9 mm (phi)) to this mixed solution, under a vacuum (about 0.05-0.1 mmHg),

About 10 hours is required and freeze-dried.

A liquid medium is made to remove almost completely.

The drug containing ceramic bead was manufactured.

In addition, as this porous calcium phosphate, they are about 25-40% of porosity, and about 0.2-5.0 micrometers of hole diameters using a hydroxyapatite.

This ceramic bead was manufactured as



ては、ヒドロキシアパタイトを用い、気孔率が約 25~40%程度、孔径が約  $0.2\sim 5.0\mu\text{m}$  程度である。このセラミックビーズは、以下のようにして製作された。即ち、リン酸カルシウムセラミック生地 (Ca/P 原子比がほぼ 1.6) にワックス系バインダーを混合し、射出成形にて成形後、脱脂し、 $1100^{\circ}\text{C}$  で焼成し、これをサンプルビーズとした。

尚、比較例として、レシチンを用いないこと以外は上記 No.1 と同様にして薬物含有セラミックビーズ (単なる薬物含浸容器) を製作した。

#### (2) 性能評価

以下のように、上記各薬物含有セラミックビーズについて、In Vitro (試験管的実験) での性能評価を行った。

まず、第 1 図に示す試験器具を準備し、その拡散セル (高さ約 45mm、内径約 37mm $\phi$ ) 1 内に 40ml の水、生理食塩水 (0.9%) 及びリン酸緩衝液等を注入し、回転子 2 を入れる。尚、同図中、5 は回転台、6 はカバーを示す。その後、セラミックビーズ 3 が回転子 2 及び拡散セル 1 の側面に接することのないように、この拡散セル 1 のほぼ中央にプラチナ線 4 で固定させて、このセラミックビーズ 3 を所定の水溶液中に浸漬する。この場合、リン脂質は水溶液中で MLV 型リポソームを形成する。尚、この MLV 型に超音波を当てて、SUV 型又は LUV 型とすることもできる。回転子 2 の回転数を 300rpm に設定

follows.

That is, a wax type binder is mixed to calcium-phosphate ceramic material (Ca / P atomic ratio is about 1.6).

It degrades after molding by the injection moulding.

It baked by 1100 degrees-Celsius and this was made into the sample bead.

In addition, the medicine content ceramic bead (mere medicine impregnation container) was manufactured like above No.1 as Comparative Example except not using lecithin.

#### (2) Performance evaluation

As follows, performance evaluation in In Vitro (test-tube-experiment) was performed about each medicine content ceramic bead.

First, the tester tool shown to a first diagram is provided. 40 ml water, the physiological saline (0.9%), phosphoric-acid buffer, etc. are injected in the diffusion cell (the height of about 45 mm, internal diameter of about 37 mm ( $\phi$ )) 1.

A rotor 2 is put.

In addition, 5 show a rotation base in the same figure, and 6 shows a cover.

After that so that the ceramic bead 3 does not touch the side of the rotor 2 and the diffusion cell 1, It is made to fix to the center of this diffusion cell 1 by the platinum wire 4, and this ceramic bead 3 is immersed in predetermined aqueous solution.

In this case, phospholipid forms MLV type liposome in aqueous solution.

In addition, a ultrasonic wave can be applied to this MLV type, and it can also make as SUV type or LUV type.

The rotation number of a rotor 2 was set as 300 rpm, and 5-20 micro-litres collection of the eluate in the diffusion cell 1 was carried out by the micro syringe over time.

The quantitative measurement of the density of a cefotiam hydrochloride was carried out the collected sample liquid using the high performance liquid chromatography (HPLC).

The release data by the 10 hours are shown to a Figure 2.

According to this result, As for the emitting amount and the releasing rate of a cefotiam

し、経時的に拡散セル1中の溶出液をマイクロシリンジで5～20 $\mu$  litres 採取した。採取したサンプル液を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて塩酸セフォチアムの濃度を定量測定した。その10時間までの放出データを第2図に示す。

この結果によれば、比較例と比べて、実験例 No.1、2 及び 3 とともに塩酸セフォチアムの放出量、放出速度が小さい。特に No.2、更に No.3 のようにレシチンの濃度を濃くした場合には、その放出量、放出速度が一層小さく薬効持続効果が一層優れ、加水分解を防止する効果も一層優れる。従って薬効持続効果に優れるとともに、レシチンの濃度を変えることにより所望の薬効持続効果を設定できる。また、リポソームを構成するレシチンは生体膜を構成するリン脂質のため、生体為害性がなく、患部の治療等にとっても極めて安全である。

更に、溶出液中のP分を分析してもP分の検出量が非常に低いことを考慮すると、リポソーム自身はセラミック体の孔中から脱離せずに安定に保持されており、薬物のみが選択的にリン脂質膜を通して溶出していると考えられる。従って、これは優れた薬効維持効果に寄与していると考えられ、更に薬物溶出後にリポソーム含有セラミック体を回収して、例えば、これを脱液したものに薬物のみを作用させて再度リン脂質及び薬剤をセラミック体に保持させて、リン脂質及びセラミック体を循環使

hydrochloride, compared with Comparative Example, experiment No. 1, and 2 and 3 are small.

When the density of lecithin is especially made deep like No.3 furthermore No.2, the emitting amount and a releasing rate are much more small, and a medicinal self-sustaining effect is much more excellent.

The effect which prevents a hydrolysis is also much more excellent.

Therefore the medicinal self-sustaining effect of a requirement can be set up by changing the density of lecithin, while excelling in a medicinal self-sustaining effect.

Moreover, because of phospholipid which composes a biomembrane, the lecithin which composes a liposome does not have a organism sake harmful, and is extremely safe also for the treatment of a diseased part etc.

Furthermore, even when it analyzes P part in an eluate, when considering that the amount of detection of P part is very low, the liposome itself is held stably, without desorbing out of the hole of the ceramic body.

It is considered that only a drug is passing through and eluting a phospholipid film selectively.

Therefore, it is considered that this has contributed to the excellent medicinal maintenance effect.

Furthermore the liposome containing ceramic body is recovered after a drug elution.

For example, only a drug is made act on that which dehydrated this and phospholipid and a medical agent are made to hold on the ceramic body again.

Phospholipid and the ceramic body can also be used circularly.

Moreover, even when it uses the other porous bio ceramic object furthermore an alumina porous ceramic object, a favorable capability is shown like the above.

In addition, in this invention, it is not restricted to what is shown in the above concrete Example. It can make the Example variously altered within the limits of this invention depending on the objective and the application.

用することもできる。

また、アルミナ多孔質セラミック体、更にその他の多孔質バイオセラミック体を用いても上記と同様に良好な性能を示す。

尚、本発明においては、上記具体的実施例に示すものに限られず、目的、用途に応じて本発明の範囲内で種々変更した実施例とすることができる。即ちレシチン溶液の濃度が上記以外の $1\text{M} \sim 10^{-3}\text{M}$ の範囲の場合も良好な性能を示し、また塩酸セフォチアム溶液の濃度が $1\text{M} \sim 10^{-3}\text{M}$ の範囲の場合も良好に塩酸セフォチアム含有リポソームを調製でき、同様に良好な性能を示す。溶媒の乾燥方法も凍結乾燥に限らず他の乾燥方法とすることもでき、また溶媒を除去しないもの又は完全に除去しないものでもよいし、それを水等に含ま浸、分散させて形成させたリポソームの状態を用いてもよい。また、本薬物含有セラミック体の投与の方法は、特に限定されず、上記で述べた作用及び効果の記載から判るように、このセラミック体と体液等が接触できるような方法であればよく、例えば注射又は経口等によってもよい。後者の経口による場合は、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)等の腸溶性の物質でこの薬物含有セラミック体を被覆すること等の、リポソームによる薬物の放出遅延化作用により薬物が胃でなく主として腸で放出されるようにすることもできるので不必要な薬物の放出、セラミックの溶出がなく胃

That is, favorable performance is shown when the concentration of a lecithin solution is the range which is  $1\text{M} \sim 10^{-3}\text{M}$  except for the above.

Moreover when the density of a cefotiam-hydrochloride solution is the range which is  $1\text{M} \sim 10^{-3}\text{M}$ , a cefotiam-hydrochloride content liposome can be prepared satisfactorily. A favorable capability is shown similarly.

The drying method of solvent cannot be restricted freeze-dried, either, but also let them be other drying methods. Moreover thing which does not remove solvent, or thing which does not remove completely is also good. It may use in the state of the liposome which it was made into water etc. the impregnation and the distribution and carried out the aperture diameter.

Moreover, especially the method of administration of this medicine content ceramic object is not limited. What is sufficient is just to be the method of this ceramic object, body fluid, etc. being contacted so that description of an action and an effect stated by the above may show. For example, it is good by injection or the oral.

When based on the latter oral, By discharge delay-ized action of the medicine by liposomes, such as coating this medicine content ceramic object by the material of enterics, such as hydroxy propylmethyl cellulose phthalate (HPMCP) since a medicine can be discharged not in the stomach but in intestines mainly. There are not an unnecessary discharge of a medicine and an elution of a ceramic. Danger of the stomach being risked are small. Only a porous bio ceramic object can be made to eject to an external.

Therefore it is useful.

Moreover, not only people but other animals and a living thing are sufficient also as the object of administration. What is sufficient is just to be able to anticipate an effect.

が冒される危険が少なく、多孔質バイオセラミック体だけを体外へ排出させることができるので、有用である。また、投与の対象も人間のみならず、他の動物、生物でもよく、薬効が期待できるものであればよい。

【図面の簡単な説明】

第1図は実施例で用いた試験器具の説明断面図、第2図は実施例の試験結果を示すグラフである。

1;拡散セル、2;回転子、3;セラミックビーズ、4;プラチナ線、5;回転台、6;カバー。

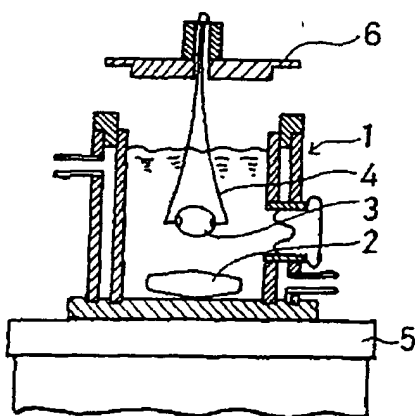
[BRIEF EXPLANATION OF DRAWINGS]

A first diagram is a description sectional drawing of a tester tool used in the Example. A Figure 2 is a graph which shows the test result of an Example.

1; diffusion cell, 2; rotor, 3; ceramic bead, 4; platinum wire, 5; rotation base, 6; cover.

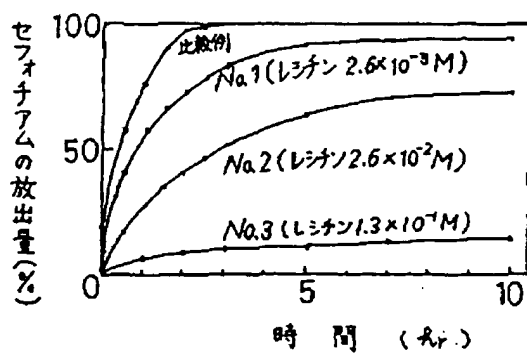
【第1図】

[A first figure]



【第2図】

[A Figure 2]



Horizontal axis: Time

Vertical axis: Released cefothiam

Comparative example,

Lecithin

(51) Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/02			A 6 1 K 47/02	B
9/00			9/00	G
A 6 1 L 27/00			A 6 1 L 27/00	F
// A 6 1 K 9/127			A 6 1 K 9/127	A

請求項の数4 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平1-5792	(73) 特許権者	999999999
(22) 出願日	平成1年(1989) 1月12日		日本特殊陶業株式会社
(65) 公開番号	特開平2-198560		愛知県名古屋市中区瑞穂区高辻町14番18号
(43) 公開日	平成2年(1990) 8月7日	(72) 発明者	久保 恵子
(31) 優先権主張番号	特願明63-266769		愛知県名古屋市中区瑞穂区高辻町14番18号
(32) 優先日	昭63(1988) 10月22日		102棟1017号室
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	柴田 良昌
			愛知県名古屋市中区瑞穂区高辻町14番18号
		(72) 発明者	近藤 和夫
			愛知県名古屋市中区瑞穂区高辻町14番18号
		(74) 代理人	弁理士 小島 清路
		審査官	弘寅 謙二

最終頁に続く

PTO 2002-4689

S.T.I.C. Translations Branch

(54) 【発明の名称】 持続型薬物含有セラミック体及びその使用方法

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 リン脂質及び薬物の溶液中に多孔質バイオセラミック体を浸漬し、該多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔内に、該リン脂質からなるリボソーム内に該薬物が封入された薬物含有リボソームを担持させ、その後、該溶液中の溶媒の除去により乾燥された該薬物含有リボソームが担持されていることを特徴とする持続型薬物含有セラミック体。

【請求項2】 上記バイオセラミック体は、Ca/P原子比が1.4~1.75であるリン酸カルシウム系化合物である請求項1記載の持続型薬物含有セラミック体。

【請求項3】 リン脂質及び薬物の溶液中に多孔質バイオセラミック体を浸漬し、該多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔内に、該リン脂質からなるリボソーム内に該薬物が封入された薬物含有リボソームを担持させ、そ

2

の後、該溶液中の溶媒の除去により乾燥された該薬物含有リボソームが担持されている持続型薬物含有セラミック体を、体液中に配置し、その後、該体液中にて上記リン脂質からなるリボソームが再生されるとともに、上記薬物が該リボソーム内に保持され、その後、該薬物のみが上記リボソームの膜を通して溶出されることを特徴とする持続型薬物含有セラミック体の使用方法。

【請求項4】 上記バイオセラミック体は、Ca/P原子比が1.4~1.75であるリン酸カルシウム系化合物である請求項3記載の持続型薬物含有セラミック体の使用方法。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、持続型薬物含有セラミック体及びその使用方法に関し、更に詳しくいえば、感染予防や患部の治療に好適で薬効の持続効果に優れた持続型薬物含有セラミ

ック体に関する。本発明は、骨の切除を行った部位に補填する人工骨や、骨髄炎、悪性腫瘍等の治療の他、人工歯根埋入の感染予防等に利用される。

〔従来の技術〕

手術部位の感染予防、患部の治療において、抗生物質等の薬剤の服用、筋肉、静脈注射が一般に行われてきたが、患部に薬剤が到達するまでに、不必要な部位における薬剤代謝や血流による分散によりその分を含めた多量の薬剤を投与せねばならず、また薬効の長時間維持が難しい。

これを解決するために、セラミックス体の気孔内に薬液を含浸させた薬液含浸多孔質セラミックス（特開昭60-101145号公報）、粒状体が有する小孔中に医薬を含有させた医薬投与用セラミック小粒体（特公昭62-6522号公報）、中心の小孔内に抗生物質を入れその周囲をリン酸カルシウム層とするリン酸カルシウム質充填材（特開昭60-106459号公報）が知られている。

〔発明が解決しようとする課題〕

上記薬物含有セラミック体（薬物含浸容器）は、いずれも、セラミック体の気孔内又はその孔内に薬剤を保持し又は入れるにすぎないので、薬効の長時間維持が必ずしも十分でない。従って、このような単なる薬物含浸容器よりも薬効の持続効果が更に優れたものの現出が望まれている。

本発明は、単なる薬物含浸容器よりも薬効の持続効果に優れかつその効果を調節できる持続型薬物含有セラミック体及びその使用方法を提供することを目的とする。

〔課題を解決するための手段〕

本発明の持続型薬物含有セラミック体は、リン脂質及び薬物の溶液中に多孔質バイオセラミック体を浸漬し、該多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔内に、該リン脂質からなるリボソーム内に該薬物が封入された薬物含有リボソームを担持させ、その後、該溶液中の溶媒の除去により乾燥された該薬物含有リボソームが担持されていることを特徴とする。

上記「少なくとも孔の中に」とは、孔の中のみならずその表面にも付着保持してもよいことを意味する。

多孔質バイオセラミック体を構成するセラミックとしては、生体適合性のないものであればよく、例えば、リン酸カルシウム系、アルミナ、ジルコニア、炭化珪素焼結体、ジルコニア-アパタイト複合焼結体、炭化珪素-結晶化ガラス複合焼結体、窒化珪素焼結体等を用いることができる。このうち、特に、リン酸カルシウム系セラミック又はアルミナが一般に用いられる。前者は新生骨の生成があり生体親和性等に極めて優れ、後者は化学的に安定で耐蝕性、耐摩耗性、強度等に優れるからである。

「リン酸カルシウム系」とは、リン酸カルシウムを、主として（通常、40重量%以上）含むセラミックをいう。このリン酸カルシウム化合物としては、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

$\text{CaHPO}_4$ 、トリカルシウムホスフェート [ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ]、ヒドロキシアパタイト [ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ]、弗素アパタイト [ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ]、 $\text{Ca}_6\text{O}(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 等を用いることができる。これらの化合物を単独で又は2種以上の混合物として用いることができる。またCa/P原子比は特に限定されないが、これらのうち、Ca/P原子比が1.4~1.75であり、アパタイト（例えばヒドロキシアパタイト又は弗素アパタイト）若しくはトリカルシウムホスフェートが好ましい。これらは、新生骨の生成が速いからである。特にこのアパタイトは新生骨の生成がより速いのでより好ましい。

アルミナ等は、種々の公知の材料、焼結体を用いることができ、例えば、アルミナについていえば結晶構造の種類等は問わない。

「多孔質」とは、薬物含有リボソームがその孔の中に保持される程度のものであればよく、通常、気孔率が約3~80%程度、孔径が約0.1~数100 $\mu\text{m}$ 程度のものである。この多孔質体の製造方法は、公知の種々の方法を用いることができ、例えば、所定のセラミック粉末に有機質の結合剤の所定量を加え所定形状に成形をし、適度に焼成する方法等がある。このセラミック体の形状、大きさ等は目的、用途に応じて種々選択される。

少なくともリン脂質及び薬物が保持され」とは、これらの化合物以外にリボソームの膜を安定化させるための化合物又は脂質の化学変化防止剤等を添加しこれを保持させることができるし、この「保持」とは、これらの化合物が孔中に更には表面に保ち置かれるものであればよく、通常、吸着又は浸透等の手段による。この吸着は化学的、物理的吸着を問わない。

「リン脂質」としては、疎水部と親水部をもち、リボソームを形成するものであればよく、例えば、卵黄由来のホスファチジルコリン（レシチン）、牛脂からのホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ジホスファチジルグリセロール、カルジオリビン又はスフィンゴミエリン等を用いることができる。「リボソーム」とは、脂質二重膜の一種であり、脂質の一重膜又は多重膜よりなる閉鎖小胞をいい、多重膜の多重ラメラ小胞（MLV）、一重膜の小さな単ラメラ小胞（SUV）及び直径1 $\mu\text{m}$ 程度の比較的大きな単ラメラ小胞（LUV）を含む。

リボソームに内包される「薬物」としては、長時間にわたり、薬効維持を必要とされるような医薬であれば、何でもよい。例えばこの薬物としては、抗生物質、合成抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、抗癌剤、免疫能増強剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、免疫療法剤、細胞賦活用薬、ホルモン剤、解熱鎮痛消炎剤、骨形成因子等がある。

具体的に示せば、抗生物質としては、ペニシリン系のベンジルペニシリン、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、アンピシリン、ヘタシリン、カーペニシリン、サルベニシリン、チカルシリン等、セフェム系のセ

ファリジン、セファリジン、セフトリアム等、オキサセフェム系のラタモキシフ等、 $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤（配合剤）のサルバクタム／セフトラザン等、その他の種々の系の種々の物質等を用いることができる。

合成抗菌剤として、サルファメトキサゾール、トリメトプリム等、抗悪性腫瘍剤として、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、チオテハ、メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、カルボコン、ミクロホスファミド等、その他の悪性腫瘍に作用するものとして、アクチノマイシンD、塩酸アクリルピシン等、抗ウイルス剤としてアシクロビル等、抗真菌剤としてミコナゾール等、免疫療法剤としてインターフェロン- $\alpha$ 等、細胞賦活剤としてアデニン等、ホルモン剤例えば副腎ホルモン剤（ステロイド剤）として酢酸デキサメタゾン、酢酸トリアムシノロン等、解熱鎮痛消炎剤として、アニリン系のアセトアミノフェン、フルフェナム酸等、ベンジダミン系の塩酸ベンジダミン等、サリチル酸系のアスピリン等、ピラゾロン系のアンチピリン等、インドメタシン系のアセメタシン等、その他の解熱鎮痛消炎剤のアルクロフェナック等、骨形成因子としてボールモルフオロジックプロテイン等を用いることができる。また、この薬物として、水への溶解度が低いようなものの場合にはリボソームの疎水部に保持され、その溶解度が大きいようなもの場合にはその親水部に保持される。

リン脂質及び薬物等を多孔質セラミック体の孔中に保持させる方法は、通常、これらの各溶液を混合し、所定の多孔質セラミック体をこの混合液中に浸漬等をし、そのセラミック体の孔内等にリン脂質等を吸着又は浸透させ、その後、凍結乾燥等の既知の方法により脱液させるものである。尚、このリン脂質等は、通常、脱液された乾燥状態で多孔質セラミック体の孔中に保持されるが、これに限定されず、水等の溶媒中に分散されたリボソームの状態で保持されてもよい。

日時の薬効を持つ薬物含有リボソームの調製方法は以下の通りである。リン脂質及び薬物等を水等の中で混和させ、懸濁させて、薄膜法、超音波処理法、エーテル注入法等の周知の方法にて、多量層リボソーム（MLV）、一枚膜リボソーム（SUV、LUV）を形成させて、この半透過性の脂質二重層内に薬物を封入して調製される。

ここで、リボソーム調製の際、薬物のカプセル化収率を上げるために、ステアシルアミン、ジセチルホスフェート、ホスファチジン酸等を全体脂質濃度に対して約10%程度加え、また膜安定化のためにコレステロール等を約20~50%程度、更に脂質の化学変化を避けるためビタミンE等の抗酸化物質を添加してもよい。

生体内に適応する場合、無菌的製剤でなければならぬため、通常、上記の操作工程は全て無菌的に行われる。

本発明の持続型薬物含有セラミック体の使用方法是、リン脂質及び薬物の溶液中に多孔質バイオセラミック体

を浸漬し、該多孔質バイオセラミック体の少なくとも孔内に、該リン脂質からなるリボソーム内に該薬物が封入された薬物含有リボソームを担持させ、その後、該溶液中の溶媒の除去により乾燥された該薬物含有リボソームが担持されている持続型薬物含有セラミック体を、体液中に配置し、その後、該体液中にて上記リン脂質からなるリボソームが再生されるとともに、上記薬物が該リボソーム内に保持され、その後、該薬物のみが上記リボソームの膜を通して溶出されることを特徴とする。

#### 〔作用〕

本薬物含有セラミック体は、少なくともこの孔の中に少なくともリン脂質及び薬物を含有するので、水、血液等の体液中で、薬物を内包したリボソームが構築される。この薬物は、薬物の物理化学的性状を変えることなく、このカプセル化された薬物含有リボソームから更に孔内等から放出されるので、薬物の放出が遅延され、しかも薬物の放出量又は放出時間は、リボソーム構造の種類、リボソームの主構成成分であるリン脂質の種類、濃度又はその表面電荷、更に膜安定化物質の添加等によって調整できる。

#### 〔発明の効果〕

上記のように、リボソームによって薬物の放出時間を制御し、更には薬効持続時間を調節できる。従って、従来のように単に薬物を孔中に保持させておく場合と比べて、骨の切除等を行った手術部位の感染予防、患部の治療において薬効の持続を長期的なものにすることができ、しかもその調節が容易にできる。また、このリボソームは生体膜と同質のものであるので、生体為害性がなく、安全性も高く治療等の面でも好都合である。

更に、セラミック体がリン酸カルシウム系多孔質セラミックの場合は、生体親和性が良く骨誘導性を持つため、骨欠損部の修復に大きな効果を示す。また、セラミック体がアルミナの場合は、化学的に安定で耐腐蝕性、耐摩耗性、強度、硬度等に優れる。

#### 〔実施例〕

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

##### （1）持続型薬物含有セラミック体の製作

まず、ホスファチジルコリン（レシチン）の $2.6 \times 10^{-3} \text{M}$ （モル濃度）溶液（No.1）、 $2.6 \times 10^{-2} \text{M}$ 溶液（No.2）又は $1.3 \times 10^{-1} \text{M}$ 溶液（No.3）の各溶液と、塩酸セフトリアム $4.2 \times 10^{-2} \text{M}$ 溶液を準備する。そしてこの両溶液を混合して、混合溶液を調製する。尚、この各溶液は、メタノール、エタノール等のアルコールその他の有機溶媒の溶液である。

この混合溶液に多孔質リン酸カルシウムセラミックビーズ（9mmφ）を浸漬した後、真空（約0.05~0.1mmHg）下において、約10時間を要して、凍結乾燥し、ほぼ完全に液媒体を除去させて、薬物含有セラミックビーズを製作した。尚、この多孔質リン酸カルシウムとしては、ヒドロキシアパタイトを用い、気孔率が約25~40%程度、



孔径が約0.2~5.0 $\mu$ m程度である。このセラミックビーズは、以下のようにして製作された。即ち、リン酸カルシウムセラミック生地(Ca/P原子比がほぼ1.6)にワックス系バインダーを混合し、射出成形にて成形後、脱脂し、1100℃で焼成し、これをサンプルビーズとした。

尚、比較例として、レシチンを用いないこと以外は上記No.1と同様にして薬物含有セラミックビーズ(単なる薬物含浸容器)を製作した。

## (2) 性能評価

以下のように、上記各薬物含有セラミックビーズについて、In Vitro(試験管的実験)での性能評価を行った。

まず、第1図に示す試験器具を準備し、その拡散セル(高さ約45mm、内径約37mm $\phi$ )1内に40mlの水、生理食塩水(0.9%)及びリン酸緩衝液等を注入し、回転子2を入れる。尚、同図中、5は回転台、6はカバーを示す。その後、セラミックビーズ3が回転子2及び拡散セル1の側面に接することのないように、この拡散セル1のほぼ中央にプラチナ線4で固定させて、このセラミックビーズ3を所定の水溶液中に浸漬する。この場合、リン脂質は水溶液中でMLV型リボソームを形成する。尚、このMLV型に超音波を当てて、SLV型又はLUV型とすることもできる。回転子2の回転数を300rpmに設定し、経時的に拡散セル1中の溶出液をマイクロシリンジで5~20 $\mu$ l採取した。採取したサンプル液を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて塩酸セフォチアムの濃度を定量測定した。その10時間までの放出データを第2図に示す。

この結果によれば、比較例と比べて、実験例No.1、2及び3ともに塩酸セフォチアムの放出量、放出速度が小さい。特にNo.2、更にNo.3のようにレシチンの濃度を低くした場合には、その放出量、放出速度が1層小さく薬効持続効果が1層優れ、加水分解を防止する効果も1層優れる。従って薬効持続効果に優れるとともに、レシチンの濃度を変えることにより所望の薬効持続効果を設定できる。また、リボソームを構成するレシチンは生体膜を構成するリン脂質のため、生体為害性がなく、患部の治療等にとっても極めて安全である。

更に、溶出液中のP分を分析してもP分の検出量が非常に低いことを考慮すると、リボソーム自身はセラミック体の孔中から脱離せずに安定に保持されており、薬物

のみが選択的にリン脂質膜を通して溶出していると考えられる。従って、これは優れた薬効維持効果に寄与していると考えられ、更に薬物溶出後にリボソーム含有セラミック体を回収して、例えば、これを脱液したものに薬物のみを作用させて再度リン脂質及び薬剤をセラミック体に保持させて、リン脂質及びセラミック体を循環使用することもできる。

また、アルミナ多孔質セラミック体、更にその他の多孔質バイオセラミック体を用いても上記と同様に良好な性能を示す。

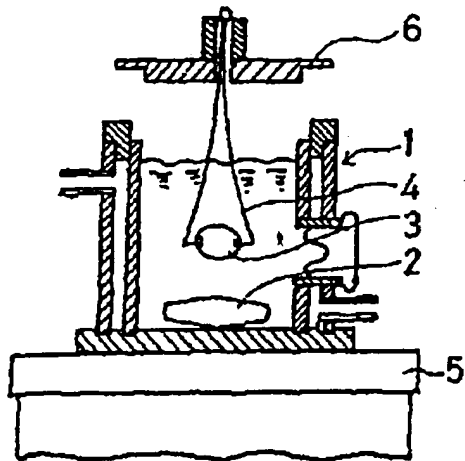
尚、本発明においては、上記具体的実施例に示すものに限られず、目的、用途に応じて本発明の範囲内で種々変更した実施例とすることができる。即ちレシチン溶液の濃度が上記以外の1M~10<sup>-3</sup>Mの範囲の場合も良好な性能を示し、また塩酸セフォチアム溶液の濃度が1M~10<sup>-3</sup>Mの範囲の場合も良好に塩酸セフォチアム含有リボソームを調製でき、同様に良好な性能を示す。溶媒の乾燥方法も凍結乾燥に限らず他の乾燥方法とすることもでき、また溶媒を除去しないもの又は完全に除去しないものでもよいし、それを水等に含浸、分散させて形成させたりリボソームの状態で用いてもよい。また、本薬物含有セラミック体の投与の方法は、特に限定されず、上記で述べた作用及び効果の記載から判るように、このセラミック体と体液等が接触できるような方法であればよく、例えば注射又は経口等によってもよい。後者の経口による場合は、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)等の腸溶性の物質でこの薬物含有セラミック体を被覆すること等の、リボソームによる薬物の放出遅延化作用により薬物が胃でなく主として腸で放出されるようにすることもできるので不必要な薬物の放出、セラミックの溶出がなく胃が胃される危険が少なく、多孔質バイオセラミック体だけを体外へ排出させることができるので、有用である。また、投与の対象も人間のみならず、他の動物、生物でもよく、薬効が期待できるものであればよい。

## 【図面の簡単な説明】

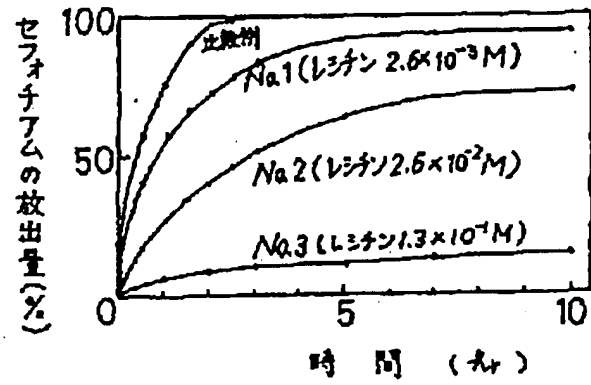
第1図は実施例で用いた試験器具の説明断面図、第2図は実施例の試験結果を示すグラフである。

1:拡散セル、2:回転子、3:セラミックビーズ、4:プラチナ線、5:回転台、6:カバー。

【第1図】



【第2図】



フロントページの続き

(72)発明者 服部 昌晃  
愛知県名古屋市瑞穂区高辻町14番18号  
日本特殊陶業株式会社内

(56)参考文献 特開 昭54 163807 (JP, A)